

## La genomica oggi in Italia: la progettualità del Ministero della Salute.

Luca Sbrogiò (1), Maurizio Clementi (2), Annamaria Del Sole (3), Enrico Ioverno (4)

(1) Direttore Sanitario Azienda ULSS14 Chioggia

(2) Ordinario Genetica Università di Padova

(3) Dirigente Dipartimento di Prevenzione Az ULSS 19 Adria

(4) MMG, SIMG Vicenza

### Premessa

Per **medicina predittiva** si intende l'approccio che – prima e/o dopo la nascita - tende a scoprire e valutare in termini probabilistici i fattori che, per una specifica persona e in un dato contesto, possono favorire l'insorgenza di una malattia. Trova il proprio fondamento scientifico nella complessa **relazione geni - ambiente** che, grazie agli studi che hanno portato alla decodifica del genoma umano (Progetto Genoma Umano, 2000), ha avuto un enorme sviluppo nell'ultimo decennio.

Per **ambiente**, un po' genericamente, possiamo identificare tutto ciò che è fuori dal corpo e che interagisce con esso. Tra i principali fattori considerati ricordiamo il fumo di tabacco, l'alcool, inquinamento ambientale, ecc. (tab 1).

### Estimate of the proportion of cancers attributable to environmental risk factors in the UK (Doll R & Peto R, 2005)

Table 3. Estimate of the proportion of cancers attributable to major risk factors in the United Kingdom {Doll, 2005 #158}

Risk factor	Attributable proportion (%)		Avoidable in practice (%)
	Best estimate	Range of acceptable estimates	
Tobacco smoking	30	27-33	30
Alcohol drinking	6	4-8	6*
Ionizing radiation	5	4-6	<1
Ultraviolet light	1	1	<1
Infections	5	4-15	1
Medical drugs	<1	0-1	<1
Occupation	2	1-5	<1
Pollution	2	1-5	<1
Diet and obesity	25	15-35	2
Reproduction and other hormonal factors	15	10-20	<1
Physical inactivity	<1	0-1	<1



Nel **contesto genetico**, per il loro impatto sulla suscettibilità di malattia, vanno considerati sia le mutazioni che i polimorfismi:

1. **Mutazioni** (cambiamenti puntiformi nel DNA): sono caratterizzate da bassa frequenza e alta penetranza quindi sono relativamente rare ma strettamente legate ad un quadro di patologia, altamente predittive per il singolo individuo portatore.

2. **Polimorfismi** genetici di suscettibilità: sono variazioni della sequenza del DNA che hanno una frequenza superiore all'1% nella popolazione e sono pertanto molto frequenti e rappresentano una possibile normale presenza genetica in una comunità. Sono caratterizzati da bassa penetranza ma

per la numerosità di soggetti portatori possono avere un significato importante in termini di suscettibilità di malattia in una popolazione.

Lo scenario di prospettiva che si apre è quello di *identificare in una popolazione, mediante l'uso di test genomici predittivi, i soggetti sani a rischio di sviluppare determinate malattie ai quali fornire interventi preventivi efficaci specifici.*

### *Il contesto nazionale*

In vista dell'aumento dell'offerta di test genomici predittivi di suscettibilità alle malattie complesse, tutte le massime autorità competenti hanno riconosciuto l'importanza di governare questa materia, di rendere facilmente accessibili le informazioni su tali test agli utenti/pazienti, ai clinici, ai ricercatori, e agli Enti paganti, e di rendere edotti i medici prescrittori in merito alle potenzialità e ai limiti degli stessi. I test genomici rappresentano, infatti, un grandissimo avanzamento nell'ambito della *medicina predittiva*, della prevenzione e della sicurezza clinica (ad es. farmagenomica), ma lasciano anche un ampio margine all'inappropriatezza. In tale contesto si colloca la nascita nel 2006 della disciplina '*Public Health Genomics*', in italiano Genomica in Sanità Pubblica, che ha l'obiettivo di trasferire in maniera responsabile ed efficace tutte le conoscenze e le tecnologie basate sul genoma nel settore della sanità pubblica per il miglioramento della salute della popolazione. Il Ministero della Salute in Italia, attraverso il Centro Controllo Malattie, ha già da tempo colto le potenzialità di tale disciplina, introducendo per la prima volta nel piano nazionale di prevenzione 2010-2012 un intero capitolo inerente la medicina predittiva. In tale documento si evidenziano due necessità impellenti: 1) **razionalizzare l'offerta dei test genomici predittivi** di malattie complesse in Italia, facilitando anche l'accesso agli utenti a tutte le informazioni relative ai test offerti; 2) **formare i medici prescrittori** mediante corsi mirati. Esiste ad oggi infatti uno sperpero non ben quantificato delle risorse del SSN, legato alla: 1) prescrizione inappropriata dei test genomici predittivi di malattie complesse correlato sia alla scarsa conoscenza in materia da parte dei prescrittori, sia alle aumentate richieste degli utenti (questo fenomeno è verosimile che aumenterà nei prossimi anni se non si affronta in maniera 'globale'); 2) il cosiddetto '*cascade effect*' riferito a tutti gli accertamenti diagnostici risultanti dalla positività ad un test genomico, agli accertamenti nella maggior parte dei casi non *evidence-based* (cioè sulla cui utilità clinica non vi sono reali evidenze di efficacia); 3) la molteplicità dei laboratori di media/piccola dimensione che offrono tali test senza garanzia di standard minimi di qualità, o senza offrire un'appropriata consulenza genetica.

Risulta dunque necessario implementare anche la formazione in Genomica in Sanità Pubblica dei medici prescrittori di tali test. I medici professionisti che devono essere primariamente coinvolti sono quelli di Medicina Generale (MMG), i medici operanti nei Servizi di Medicina Preventiva (es. Medici dei Dipartimenti di Prevenzione) e i medici specialisti in oncologia, ginecologia e neurologia. I risultati di uno studio finanziato dal Ministero della Salute (PRIN 2009), in fase di pubblicazione, suggeriscono che le conoscenze dei medici in materia sono molto basse e che è forte il bisogno formativo da essi espresso. Inoltre, lo stesso studio suggerisce ad una richiesta inappropriata di tali test fa riscontro una loro sottoutilizzazione, quanto meno di alcuni test, rispetto alle necessità stimate nella popolazione (ad es., *BRCA 1 e 2* per cancro mammario ereditario). Tale situazione, nel complesso, richiede un intervento coordinato sul territorio su vari fronti, con una collaborazione forte tra diverse regioni in Italia.

### ***Soluzioni proposte sulla base delle evidenze***

Da queste premesse si è sviluppato un progetto ministeriale che è svolto in alcune regioni italiane tra cui il Veneto. Il coordinatore scientifico è la prof.ssa *Stefania Boccia, Università Cattolica di Roma, mentre ne Veneto, con DGRV 1758 del 3 ottobre 2013* si è dato avvio all'attività formativa che è coordinata da un comitato promotore rappresentativo degli OMCeO, dei genetisti, medici di medicina generale e medici igienisti afferenti alle linee produttive della direzione regionale della prevenzione. Con il progetto, di durata biennale (mar 2012/marzo 2014 – proroga settembre 2014), si vuole rendere più appropriato e razionale l'uso dei test genomici predittivi di malattie complesse e formare medici, potenziali prescrittori di tali test, agendo su tre linee strategiche:

- 1) estendere e integrare, nelle regioni coinvolte, il censimento della SIGU e della SIBIOC, raggiungendo in modo capillare tutti i laboratori pubblici e private erogano test genomici predittivi;
- 2) istituire registri web regionali dei test genomici predittivi e dei laboratori erogatori nelle diverse regioni coinvolte, con indicazioni sull'appropriatezza, l'utilità e i costi di tali test;
- 3) istituire corsi di formazione, workshop e seminari accreditati dedicati ai potenziali prescrittori.



### Portale Italiano Malattie Complesse

Nell'ambito progettuale è già reso disponibile e sarà implementato nei prossimi mesi il **Portale Italiano Malattie Complesse**. Al Portale si accede all'URL [www.pimaco.it/cms](http://www.pimaco.it/cms). Una barra informativa orienterà il cittadino nella ricerca delle patologie di interesse e delle informazioni più utili. È prevista un'apposita sezione contenente l'elenco dei centri che possono effettuare i test con localizzazione e test effettuati. Sono inoltre contenuti i test efficaci per malattia complessa considerata. Elemento caratterizzante del portale sarà la presenza di informazioni di taglio differente a seconda che siano rivolte al paziente/cittadino o al medico. Sono così previste due sezioni, con accesso libero per i cittadini e previa registrazione e inserimento di codice per i medici.

Patologia indagata	Geni coinvolti
Cancro della prostata	<i>BRCA1/2</i>
Cancro della mammella	<i>BRCA1/2</i>
Cancro dell'ovaio	<i>BRCA ½</i>
Celiachia	<i>HLA II, HLA DQA, HLA DQB, HLA DR</i>
Malattia di Alzheimer	<i>Apo E</i>
Malattia di Parkinson	<i>PARK1, PARK2, PTEN</i>
Melanoma	<i>CDKN2A, MITF, CDK4</i>
Cancro del colon-retto	<i>MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2</i>
Sclerosi laterale amiotrofica	<i>CHRNA4, CHRNA3, CHRNB4</i>
Trombofilia	<i>MTHFR, Fattore V Leiden, mutazioni protrombina</i>
Obesità	<i>FTO</i>
Diabete di tipo 1	<i>HLA DR4-DQ8, HLA DR3-DQ2</i>
Diabete di tipo 2	<i>MODY, INSR, HMGAI, TCF7L2</i>
Sindrome coronarica	<i>LDL-C, PCSK9, Apo E, LDLR, Apo B, ABCG5, ABCG8, ABCA 1, CBS</i>

## Corsi di formazione per medici

Il contenuto dell'attività formativa offerta ai potenziali prescrittori da informazioni in merito:

- a) ambiti di applicazione e potenzialità della Genomica in Sanità Pubblica;
- b) l'*health technology assessment* con particolare riferimento ai test genomici predittivi;
- c) illustrare la metodologia di valutazione per i test genomici predittivi (ACCE, GAPPNet);
- d) sviluppare linee-guida per il corretto uso traslazionale dei test predittivi.

**In questo contesto è stata sviluppata una FAD specifica dal titolo “Applicazioni della genomica in Sanità Pubblica, evidenze e indicazioni per un uso appropriato del test genetici per malattie complesse nella pratica clinica” . La frequenza del corso, della durata di 8 ore, darà diritto a 12 crediti formativi ECM. I crediti sono assegnabili alle seguenti discipline: continuità assistenziale, direzione medica di presidio ospedaliero, genetica medica, ginecologia ed ostetricia, igiene epidemiologia e sanità pubblica, laboratorio di genetica medica, medicina generale, neurologia, oncologia, organizzazione servizi sanitari di base. La partecipazione al corso è gratuita, si accede tramite login e password personalizzata; coloro che vorranno partecipare dovranno richiedere un codice di accesso all’indirizzo [fad@prex.it](mailto:fad@prex.it). Per partecipare al corso è necessario poi registrarsi al primo ingresso nella piattaforma ([www.fad.prex.it/genomica](http://www.fad.prex.it/genomica) ). **La scadenza del corso è il 1 Marzo 2014 con possibilità di proroga nel mese di Settembre 2014.****

## Conclusioni

Il risultato dei test predittivi raramente dà la *certezza*, cioè i test (e quelli genetici in particolare) non sempre consentono di stabilire con sicurezza se, quando e a quale livello di gravità la persona interessata si ammalerà. Infatti, molte di queste indagini misurano solo la suscettibilità individuale nei confronti di una malattia, diversa da quella media della popolazione. In questo contesto di incertezza, test e screening (genetici e non) di medicina predittiva permettono di individuare soggetti a rischio ma – per tali soggetti - potrebbe accadere che non sia possibile modificare la probabilità di sviluppare la malattia. Pertanto con la medicina predittiva, persone clinicamente normali potrebbero diventare “pre-pazienti” per anni, prima di sviluppare la condizione per la quale sono a rischio, con possibili ripercussioni di tipo psicologico, discriminazioni sociali, in ambito lavorativo o nel settore assicurativo, ecc. Infine bisogna ammettere che non sappiamo come potranno rispondere le persone alla consapevolezza di un rischio e se questo indurrà una ripetuta domanda di assistenza sanitaria per essere rassicurati e per monitorare il proprio stato di salute. Si ritiene pertanto assolutamente coerente l'obiettivo del progetto di contrastare l'informazione sensazionalistica che oggi prevale sul tema mediante un'accurata formazione dei professionisti della salute coinvolti a vario titolo nello sviluppo della medicina predittiva.

## Bibliografia e Siti Web

- Piano Nazionale della Prevenzione 2010-12
- Documento recante: “Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica” (Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano; Atto del 13/03/2013)
- Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro (Anni 2011-2013, Ministero della Salute)
- [http://istituti.unicatt.it/igiene\\_1830.html](http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html)